UNIVERSITE DE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE
PITIE SALPETRIERE

ANNEE 1975 THESE n° No 17

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Par GUILLERY MICHELE
née le 21 Avril 1948 à Ivry sur Seine

Présentée et soutenue publiquement le :

TITRE : CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN TRICHOMONACIDE UTILISE EN CURES BREVES : L'ORNIDAZOLE

PRESIDENT : Monsieur GENTILINI Professeur

Pour le Président de l'Université P. et M. Curie
(Paris VI)
et par autorisation
Le Vice-Président

P. BERTHAUX

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

Année 1975 THESE N°
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

PAR
GUILLERY MICHELE
née le 21 Avril 1948 à Ivry-sur-Seine

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN TRICHOMONACIDE UTILISE EN CURES BREVES (ORNIDAZOLE)

PRESIDENT: M. GENTILINI, Professeur

Le Directeur de l'U.E.R.

UNIVERSITE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE
PITIÉ - SALPÊTRIÈRE
U E R 65

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A toute ma famille.

Au Docteur François Goust.

A mon maître le Professeur agrégé Berthaux

A Mademoiselle le Docteur Laurent
avec toute ma gratitude pour l'expérience dont ils m'ont fait profiter.

A mon maître le Professeur agrégé Gentilini, qui me fait l'honneur d'être le président de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Félix qui m'a inspiré ce travail avec gratitude et reconnaissance.

A mes maîtres dans les hopitaux avec toute ma gratitude, messieurs les professeurs Degos, Lebeau, Degos; monsieur le Docteur Tixier.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548126_0022

PLAN

I ère partie - Rappel sur les Trichomonases

2 ème partie - Rappel sur les thérapeutiques de la Trichomonase

3 ème partie - Rappel sur les dérivés nitroimidazolés

4 ème partie - L'Ornidazole ou R. 7 0207

5 ème partie - Essais thérapeutiques du R. 7 0207 dans les Trichomonases vaginalis

. les différents essais

. résultats

6 ème partie - Conclusion.

PREMIERE PARTIE

RAPPEL SUR LA TRICHOMONASE

INTRODUCTION

I- EPIDEMIOLOGIE

1) L'agent pathogène

2) Le mode de contamination

2- ETUDE CLINIQUE

1) Trichomonase de la femme

a) La vaginite à Trichomonas

b) Les formes cliniques

2) Trichomonase de l'homme

a) Urethrite

b) Les autres localisations

3- DIAGNOSTIC DE LA TRICHOMONASE

I - EPIDEMIOLOGIE

I) L'agent pathogène

Les espèces de Trichomonas qui parasitent l'homme sont au nombre de trois: Trichomonas Vaginalis, Trichomonas Tenax ou "buccalis", et Pentatrichomonas hominis ou "intestinalis". Seul le premier est pathogène et nous intéresse donc dans cette étude. Il est morphologiquement et biologiquement différent des deux autres. Trichomonas Tenax est un commensal inoffensif du milieu buccal; Trichomonas Hominis loge uniquement dans le gros intestin.

Trichomonas Vaginalis se trouve exclusivement dans le système génito-urinaire: ses repaires chez la femme sont le vagin, l'urèthre, la vessie, les glandes de Skène et de Bartholin; chez l'homme, l'urèthre, le sillon balano-préputial, les vésicules séminales et la prostate.

Il peut facilement être mis en évidence à l'état frais dans une goutte de sécrétion vaginale observée au microscope optique.

a) Morphologie

Trichomonas Vaginalis est un protozoaire flagellé.
Il mesure de 4 à 32 u de long et de 2,4 à I4,4 u de large. De forme ovalaire, son noyau est ovale et situé dans la partie antérieure. Devant le noyau, on peut remarquer les blépharoblastes d'où partent les flagelles. Il possède quatres flagelles antérieures se terminant en crochet et un flagelle postérieur relié à la surface cellulaire; une membrane ondulante adhérant au tiers environ de la longueur du corps cellulaire, qui lui confèrent une très grande mobilité.

Un axostyle très rigide dépasse de son extrémité postérieure. Il ne possède pas de mitochondries, au microscope électronique, ce qui est conforme à son métabolisme anaérobie.

b) biologie

Il se multiplie par simple division binaire longitudinale; la division du noyau est mitotique. Grâce à ce simple mécanisme de reproduction, il se multiplie très vite.
Il ne forme pas de kystes.
Trichomonas Vaginalis est un protozoaire délicat qui exige des conditions assez constantes. Sa température optimale est aux environs de 37 °; le pH doit être compris entre 5,8 et 7. Il est très sensible à la pression osmotique et à l'humidité ambiante.

2) Le mode de contamination

Dans la très grande majorité des cas, la contamination est directe, c'est-à-dire vénérienne, en raison de l'inexistence de formes kystiques et de la survie très précaire dans le milieu extérieur.

La contamination indirecte n'est pas à rejeter à la naissance, par les objets de toilette, permettant d'expliquer les cas de vaginite à trichomonas chez la vierge et la petite fille.

Des études récentes ont montré que la fréquence de la trichomonase parmi la population féminine générale est aux environs de 20%.

- Répartition par rapport à l'âge:

La trichomonase a une certaine incidence chez les nouveaux-nés, encore sous l'influence des hormones maternelles et contaminés au moment de la naissance.

Elle est pratiquement nulle à la 10ème année d'âge, et sa fréquence recommence à augmenter à partir de la puberté.

Les pourcentages d'incidence les plus élevés correspondent généralement à la période de la plus grande activité sexuelle.

Après la ménopause, la trichonomase vaginale est bien moins fréquente. L'infection semble donc être favorisée par l'état trophique du vagin à l'âge fécond, à son tour par l'équilibre des hormones sexuelles. Il semblerait que la trichomonase soit plus fréquente sous oestroprogestatifs.

- Répartition mondiale:

La fréquence est assez homogène dans le monde entier, variant avec les diverses couches de population examinées en fonction de leurs habitudes sexuelles et hygiéniques, plutôt qu'avec les facteurs climatiques et sociaux.

- Modalités de la contamination selon le sexe:

Lorsqu'un homme est infecté, sa partenaire l'est toujours. Par contre, lorsque c'est la femme qui est porteuse de la maladie, son partenaire est infesté avec une fréquence qui varie entre 32% et 75%.

2 - ETUDE CLINIQUE

Il convient de distinguer deux grnades formes cliniques, que nous étudierons séparément, chez la femme et chez l'homme, en précisant le développement de l'infection à Trichonomas Vaginalis et des modalités.

I) Trichomonase de la femme

A l'état normal, le pH vaginal est maintenu sur les valeurs physiologiques de 3,8 à 4,4 par l'acide lactique produit par le lactobacille de Döderlein qui utilise le glycogène des cellules vaginales. Cette acidité vaginale ne permet pas la croissance d'autres micro-organismes. Du point de vue microbien, le vagin ne présente donc que des bacilles de Döderlein et du point de vue cytologique, de nombreuses cellules épithéliales dont la présence varie selon la phase du cycle menstruel.

a) La vaginite à Trichomonas

- Incubation silencieuse de quelques jours (environ 10):

Le Trichomonas, parvenu par contagion dans le vagin, adhère à la muqueuse et se multiplie rapidement. Le protozoaire utilise le glycogène cellulaire et les bacilles de Döderlein disparaissent presque complètement; ainsi le pH s'élève jusqu'à 5 à 5,5; les cellules épithéliales se raréfient alors que de nombreux leucocytes affluent.

- Cliniquement, la femme à cette période présente une inflammation vaginale de type catarrhal, dont les symptomes inconstants sont peu évocateurs: brûlures vulvaires, dyspareunie d'intromission, prurit.

- Trichomonas Acuta:

L'état clinique s'aggrave insensiblement.

Du point de vue biologique, les Trichomonas deviennent très abondants, les leucocytes très nombreux constituent une véritable purée, dégénérant souvent en procytes ou globules de pus. La flore vaginale est marquée par la présence de Trichomonas, l'absence de bacilles de Döderlein, conjointement la présence d'une flore bactérienne mixte où dominent les Micrococcales $Gram^-$ (Neisseriaceae), $Gram^+$ (Streptocoques et Staphylocoques) et Enterobactéries mobiles, et d'autres germes.

Cliniquement, la vaginite est de loin la forme la plus fréquente, caractérisée par:

. une leucorrhée, permanente, abondante, fluide, mousseuse, d'odeur désagréable, de couleur gris vert.

. un prurit vulvaire plus ou moins intense avec une sensation de brûlure vive, caractéristique de la vaginite à Trichomonas qui s'avère souvent insupportable pour les patientes et peut entraîner des lésions de grattage vulvaire.

. à l'examen, la vulve est très rouge, irritée, avec des sécrétions crêmeuses dans les plis.

L'introduction du speculum peut être douloureuse.

Le vagin a une teinte framboisée; sa muqueuse prend un aspect "spumeux, suintant en masse". Dans les cas typiques il apparaît un piqueté hémorragique rouge vif d'où la dénomination de "vaginite-fraise". La sécrétion pathologique recouvre toutes les parois et s'accumule dans le cul-de-sac postérieur.

Le col a un aspect leucoplastique avec des taches ocellées en réseau ne fixant pas l'iode et dont il faudra vérifier la disparition après traitement.

Très souvent à cette vaginite sont associés une urethrite et une skénite. Dans 15% des cas, environ, sont associés des troubles urinaires à type de cystite.

La durée de cette période aigüe est très difficile à préciser. Sans traitement elle peut atteindre une à plusieurs semaines, mais souvent en raison de modifications physiologiques (gravidité), elle peut durer beaucoup plus longtemps. En fait tout se passe comme si la phase luthéale en introduisant dans le chimisme vaginal de profondes perturbations, (augmentation de la glycogenexie), accentuait le caractère pathologique de la leucorrhée.

Cette phase aigüe passe à une phase dite "culminante" caractérisée par des manifestations cliniques analogues mais qui peuvent durer pendant des mois et même des années avec une intensité égale ou fluctuante.

- Trichomonasis Chronica :

L'inflammation peut ensuite passer à la phase chronique Du point de vue biologique, il s'agit d'une flore atypique, où la flore bactérienne mixte prédomine, mais les bacilles de Döderlein peuvent réapparaître alors que les Trichomonas se raréfient, au fur et à mesure. Les leucocytes diminuent et les cellules épithéliales sont plus nombreuses.

Du point de vue clinique, la leucorrhée persiste de façon variable, plus ou moins associé à un prurit modéré en fin de règles.Cet état détermine une situation difficile du point de vue psycho-émotionnel.

C'est un stade épidémiologique dangereux, les malades sont devenues des porteurs sains, gardant intacte leur potentialité infestante (infestation latente de Jirovec).

Cette dernière période est susceptible de se réchauffer brutalement, c'est la récidive, la Trichomonase reprenant un aspect aigu.

b) les formes cliniques

- Selon la symptomatologie :

. Forme majeure : caractérisée par des pertes très abondantes obligeant parfois la femme à se garnir; des douleurs pouvant s'étendre en profondeur à tout le petit bassin ; les muqueuses irritées peuvent saigner au toucher ou lors des rapports sexuels. L'irritation est telle qu'elle peut aboutir à un réel vaginisme.

. Forme mineure : asymptomatique, découverte lors de frottis de dépistage.

. Forme hémorragique : posant le problème du diagnostic différentiel avec les métrorragies, on peut redouter la présence d'un épithélioma, d'autant plus que la Trichomonase induit des modifications nucléaires suspectes au frottis et à la biopsie (classe III ou IV). Il convient doncde répéter les investigations après le traitement.

- Selon la localisation :

On peut retrouver des Trichomonas dans les trompes, mais il est difficile de lui rattacher une pathologie utérine ou annexielle.

- Formes associées :

. Avec Candida Albicans : association fréquente, peut-être due à l'abus des traitements antibiotiques ou antiseptiques locaux.

. Avec le Gonocoque: c'est une coïncidence, mais dont on conçoit qu'elle puisse être fréquente; le gonocoque donne surtout une endocervicite alors que le Trichomonas donne une vaginite.

2) Trichomonase de l'homme

Les perfectionnements des méthodes de recherche ont montré la fréquence de l'infestation à Trichomonas Vaginalis chez l'homme. Plus encore que chez la femme, le nombre de porteurs sains est important, d'où le danger épidémiologique.

Chez l'homme, l'infection est latente dans la majorité des cas où se manifeste par quelques troubles.

a) Uréthrite:

C'est de loin la localisation la plus fréquente. On peut distinguer d'après Jira trois stades:

-Stade primaire aigu, caractérisé par un exsudat uréthral purulent, brûlure à la miction, prurit, voire un gonflement des lèvres du méat. La sécrétion devient abondante avec parfois un oedème du prépuce. L'érection et l'éjaculation peuvent être pénibles. Eventuellement il peut y avoir dysurie et pollakiurie.

- Stade primaire sub-chronique, le plus fréquent, caractérisé par un suintement discret avec prurit. Ce n'est que plus tard, si le malade n'est pas traité qu'apparaissent des élancements et des brûlures de l'urêtre avec dysurie.

- Stade primaire latent, pouvant se résumer à une légère irritation méatique avec "goutte matinale".

De ces trois stades, on passe au stade chronique qui peut durer des années.

b) Les autres localisations

- la balanite est assez fréquente.

- l'infestation peut atteindre tout l'arbre uro-génital. Il peut même y avoir une cystite aigüe.

- il semble que la prostate soit le siège où se nichent le Trichomonas qui peut rester temporairement avirulent.

- on a aussi décrit des cas de vésiculite, épididymite, hémospermies, et rétrécissements de l'urêthre.

3 - DIAGNOSTIC DE LA TRICHOMONASE

La recherche est toujours beaucoup plus difficile chez l'homme que chez la femme du fait qu'il est malaisé de reconnaître le protozoaire à l'état frais dans la sécrétion urêthrale, car la présence d'urines acides le rend fréquemment immobile.

- Examen direct d'une glaire chez la femme ou dans l'écoulement urêthral chez l'homme ou examen d'un culot de centrifugation des urines. Il permet de reconnaître le Trichomonas vaginalis très mobile. C'est une méthode rapide et facile.
- Examen de frottis colorés au May-Grunwald-Giemsa. Il permet de différer l'examen, de faire le diagnostic de candidose associée et d'apprécier la flore bactérienne associée.
- Culture sur milieux spéciaux. Elle permet de mettre en évidence les trichomonas vaginalis inapparents aux méthodes précédentes. Cet emploi est particulièrement important pour diagnostiquer la Trichomonase latente et contrôler les résultats thérapeutiques. Il est en outre indispensable pour la recherche de nouveaux produits pharmaceutiques actifs contre le Trichomonas.

On peut citer: le bouillon Vf, le CPLM, le milieu diphasique de l'institut Pasteur ou milieu N de Lamy, le milieu trichosel BBL.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE I

I - BURCH.T., REES.C.W. REARDON L.V.
Epidemiological studies on Trichomonasis.
AM.J. TROP. MED. HYS. I959 VIII 3I2-3I8.

2 - CANDIANI G.B.
La trichomonase vaginale : studio clinico, batteriologico e anatomo-patologico.
RIV. d'OST E GINEC. I953 8 II.

3 - CHAPPAZ G.
Les acquisitions récentes de la trichomonase.
GAZ. MED. FRANCE I958 26 VII I29I-I300.

4 - DE CARNERI I.
Trichomonasis humanas, Nuevos aspectos en la epidemiologia, diagnostico e investigacion terapeutica.
PRENSA MED. MEX. I97I 36 256-264.

5 - DONNE A.
Acad. SCI. I836 3 385-386.

6 - FEO L.G.
ANN.J. TROP. MED. HYG. I956 5 786-790.

7 - FERRACI L.
Recherches sur la Trichomonase uro-génitale, entité psycho-somatique.
Marseilles, Thèse Médecine. I966.

8 - GIANNONE
La frequenza della trichomonasi vaginale in base ai piu moderni procedimenti diagnostic.
RIV. OSTET. GINEC. PRAT. I968 50 203.

9 - HAWES R.S.
J.MICROS. SCI. I947 88 77-96.

10 - HOENE O.
ZENT. BL. GYNAC. I9I6 40 4-I5

II - HONIGBERG B.M.
J. PROTOZOOL. I963 I0 20-63.

I2 - JIRA J.
Zur zenntris der Männlichen Trichomoniase.
Z. BAKT. PARAS. I ABST. ORIG. I958 I72 3I0.

I3 - JIROVEC O.
Conception dynamique de l'infection causée par le Trichomonas vaginalis et principe de la chimiothérapie.
SYMPOS. REIMS I957 328-333.

I4 - JIROVEC O. PETRU M.
Advances in parasitology.
ACAD. PRESS I968 6 II7.

I6 - JIROVEC O. et coll.
Zentbl. Bakt. Parasikde.I.
ABT. ORIG. I942 I48 338-358.

I7 - LEONETTI J.P.
Recherches sur l'épidémiologie de la Trichomonase uro-génitale dans le Sud-Est de la France. La composante psycho-sociale.
MARSEILLES THESE I966.

I8 - NICOLI R.M. PLASSE G. GAZANO FR.
Les étapes de la Trichomonase uro-génitale.
CON. MED. C. M. 7 VI I969 9I-23.

I9 - NIELSEN M.H. et coll.
J.MICROSCOPIE 5 I966 229-250.

20 - REGINSTER M. DELCAMBE L. LAMBOTTE R.
Action inhibitrice de l'iturine sur la croissance de Trichomonas Vaginalis.
CR. SOC. BIOL. (PARIS) I958 I02-363.

2I - ROIRON-RATNER in
Les infections à Trichomonas.
p.224 PARIS MASSON I957.

22 - WITTINGTON
M.F. : J. OBSTET. GYNECOL. I95I 58 339-406 6I5-620.

DEUXIEME PARTIE

RAPPEL SUR LES THERAPEUTIQUES DE LA TRICHOMONASE

INTRODUCTION

I) Les médicaments

I - Les dérivés nitroimidazolés

2 - Les dérivés du Furanne

2) Les règles du traitement

3) La prophylaxie

Jusqu'en I960, le traitement de la Trichomonase était limité à la voie vaginale seule. On ne connaissait en effet aucun produit trichomonacide par voie générale. Les échecs de ce traitement étaient très nombreux car les protozoaires continuaient à proliférer au niveau des glandes vaginales basses, source de réinfestation lorsque les conditions redevenaient favorables. D'autre part, l'homme, n'ayant à sa disposition aucune thérapeutique, devenait porteur sain et vecteur de la maladie.

I) Les médicaments

Nous ne parlerons ici que des drogues actives par voie générale sur le Trichomonas vaginalis, et intéressant donc les deux sexes. De nombreux traitements par voie locale chez la femme ont été préconisés; nous les citerons dans le chapitre suivant.

Les produits actifs sur Trichomonas vaginalis sont essentiellement des dérivés nitroimidazolés dont la structure sera étudiée dans le prochain chapitre.

I - Les dérivés nitroimidazolés

a) Le Métronidazole (FLAGYL*)

C'est le médicament de synthèse le plus anciennement connu actif sur le Trichomonas vaginalis; Durel fut le premier à l'utiliser.

- Conduite du traitement:

. Il est habituellement prescrit chez la femme comme chez l'homme à la dose de 500 à 700 mg par jour pendant 7 à I0 jours par voie buccale. Certains auteurs préconisent en outre chez la femme un traitement local: I comprimé vaginal dosé à 500 mg tous les soirs pendant I0 jours. Ce traitement d'appoint ne semble pas indispensable.

. Le traitement par voie buccale seule est le plus souvent limité à la prise de 500 mg par jour en deux prises , pendant 6 à 7 jours.

La prise de 600 mg par jour en trois prises semble moins

efficace et l'allongement de la cure à I0 jours n'améliore pas le pourcentage de succès.

. La dose de I000 mg par jour est hautement efficace mais pas toujours bien tolérée.

. Enfin certains auteurs ont préconisé l'emploi du métronidazole en cures de courte durée avec de bons résultats thérapeutiques; alors que d'autres auteurs conseillent des traitements d'entretient local chez la femme pendant les deux menstruations suivant la première cure.

- Les résultats thérapeutiques sont stables, de l'ordre de 83 à 85%, et il semble que la survenue de résistance au produit soit exceptionnelle.

- Tolérance et effets secondaires :

Aux doses usuelles, le Métronidazole est assez bien toléré; nausées, vertiges et céphalées sont toujours modérés et n'entraînent que rarement l'arrêt de la cure. Mais ces inconvénients doivent être pris en considération chez les patients porteurs asymptomatiques qui sont rebutés par 5 à 7 jours de traitement. Un certain effet antabus peut être observé.

b) Le Nimorazole (NAXOGYN *)

C'est un dérivé de synthèse plus récent.

- Conduite du traitement :

. Le traitement classique consisste à administrer 500 mg par jour en deux prises pendant 6 jours.

. On a cherché à réduire la durée de la cure à une période de 24 heures; le produit est administré à la dose de 4 comprimés à 250 mg le matin, le soir et le lendemain matin, sans traitement local associé.

Ce traitement bref amène une guérison rapide. Il est cependant recommandé de soumettre le malade à 2 cures itératives à I mois d'intervalle, en raison des difficultés de contrôle post-thérapeutique.

. Le traitement local seul consiste en I comprimé vaginal à 250 mg tous les jours pendant 6 jours. Il donne aussi d'excellents résultats, ceci étant expliqué par le fait que le composé est absorbé quand on l'administre par voie vaginale.

- Tolérance, effets secondaires :

Il existe quelques intolérances mineures, surtout d'ordre digestif (nausées, vomissements), mais transitoires et peu imporatnts, et une légère irritation vaginale s'observe parfois à la suite du traitement local.

c) Le Tinidazole (FASYGYN*)

C'est un nouveau médicament de synthèse qui assure un pourcentage de guérison élevé, alliant une bonne tolérance à l'utilisation de faibles doses.

- Conduite du traitement :

. On l'administre à la dose de 300 ou 400 mg par jour pendant 5 à 7 jours (5 jours semblent suffire), plus ou moins associé à un traitement local: I50 mg par jour pendant la durée du traitement par voie générale. Les résultats sont excellents.

. Le traitement minute: 2 grammes par jour par voie orale seule donne des résultats aussi intéressants.

- La tolérance est meilleure que celle du métronidazole à cette même dose.

- Un certain recul est cependant nécessaire avant de mieux apprécier son efficacité.

d) Les autres dérivés nitroimidazolés :

- Le Flunidazole.

On l'emploie à la dose de 600 mg par jour en 3 prises pendant 5 à 7 jours.

- L'Ornidazole, qui fait l'objet de ce travail.

2 - Les dérivés du Furane

On peut citer essentiellement un dérivé furanique qui

a été utilisé avec succès: le Nifuratel, méthylmercadone. On l'emploi à la dose de 600 mg par jour en trois prises pendant 7 à I0 jours associé à un traitement local de 250 mg par jour. Le traitement local est insuffisant.

Sa tolérance est bonne; exceptionnellement, on observe quelques intolérances mineures: nausées, météorisme ou irritation vaginale.

Le pourcentage de guérison varie entre 80 et 95%.

2) Les règles du traitement

La Trichomonase à Trichomonas vaginalis est comme nous l'avons déjà vu une maladie vénérienne. Les échecs au traitement proviennent souvent d'une contamination secondaire. Il est donc indispensable de traiter ensemble les partenaires même si un seul se présente à la consultation.

Il est bon, quelle que soit la thérapeutique choisie, de vérifier après traitement la guérison du point de vue parasitologique. Dans la mesure où ce contrôle s'avère difficile à pratiquer, voire impossible, il est souhaitable de pratiquer une cure d'entretien.

On peut utiliser l'un ou l'autre des composés cités dans le chapitre précédent aux doses indiquées. Il s'agit le plus souvent de traitements de longue durée, variant de 5 à 10 jours.On voit donc tout l'intérêt des thérapeutiques nouvelles qui, tout en apportant un maximum d'efficacité thérapeutique, permettent un traitement rapide. C'est ce que nous verrons en étudiant dans le chapitre consacré au R 7 0207, le traitement minute de la Trichomonase.

Il s'avère que le traitement par voie générale est généralement suffisant. On peut lui associer chez la femme un traitement local de complément, qui, employé seul, s'avère le plus souvent insuffisant.

On a longtemps préconisé, avant l'usage des thérapeutiques efficaces par voie générale, l'emploi de médicaments adjuvants par voie locale. Nous ne ferons que citer ici les plus utilisés:

. Comprimés gynécologiques de Stovarsol+, Tricofuron *, Humatin *, Gelée de Roquessine *, Trichomycine *.

. Acidifiants, par exemple le Dermad de +, sous forme d'ovules ou en injections vaginales dilué à 3%.

. Oestogènes locaux ou à actionessentiellement locale du type Colpormon *, chez les femmes hypoeostrogéniques, castrées ou ménopausées.

Ces traitements semblent un peu désuets actuellement.

Enfin, si les examens de laboratoire ne montrent pas formellement l'existence d'une pathologie associée, il ne semble pas nécessaire d'utiliser conjointement des thérapeutiques antibactériennes et antifongiques.

3) Prophylaxie :

Les règles de prophylaxie découlent des remarques précédentes. Le danger épidémiologique de la Trichomonase réside essentiellement dans l'existence de porteurs sains. Il faut donc toujours traiter:

- les sujets ne présentant pas de symptomatologie clinique, mais chez qui un examen parasitologique a permis la découverte fortuite du parasite.
- les partenaires sexuels conjointement.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE 2

1 - BERTINI DE OLIVEIRA A.M. DELASCIO D.
Tratamento da vaginite por Trichomonas. Resultados com un nuovo composto imidazolico: a Nitrimidazina.
O. HOSPITAL 1970 78 I.

2 - BERTINI DE OLIVEIRA A/M. DELASCIO D.
Tratamento da Trichomonase vaginal a curto prazo com nimorazol.
REVTA. BRAS. CLIN. TERAP. 1972 I 601-604.

3 - BIANCHI F.
Ricerche cliniche con il Naxogin, Compositum, un nuovo farmaco per il trattamento delle vaginiti.
RIV. D'OST. E GYNEC. PRATICA 1970-71 52 nº4.

4 - BIANCHI F. EMANUELI A.
Un nuovo farmaco per il trattamento sistemico della trichomoniasi la Nitrimidazina.
RIV. D'OST. E GINEC. PRATICA 1969 51 840-848.

5 - BIANCHI F. MONGELLI L. MATTAVELLI F.
Sull'attivita e la tolleranza del Naxogin sominstrato per via orale secondo un nuovo shema terapeutico.

6 - BOIRON-RATNER V. in
Les infections à Trichomonas.
p.224, PARIS MASSON 1957

7 - BROCCALI G. DE CARNERI I.
Estudio sobre la velocidad de accion de los farmacos trichomonicidas.
GINEC. Y OBSTET. DE MEX. 1971 30 481-490.

8 - CAMPBELL A.C.H.
24 hour treatment of trichomoniasis with Nimorazole.
BRIT. J. VEN. DIS. 1972 48, 6 531.

9 - CANTONE A. et coll.
La Nitimidazina : un nuovo trichomonicida sistemico;
GIOR. MAL. INFETT. PARAS. I969 2I 954.

I0 - CAVAGLIERI D. FALSETTI L. CAPUTO G.
La Nitimidazina nella terapia della vaginite da Trichomonas.
ANNALI DI OST. E GINEC. I972 92 I33-I36.

II - CAVIER
Nouvelles acquisitions dans le traitement de la Trichomonase uro-génitale. Problèmes et techniques.
I974 238 p.I043.

I2 - CHAGAS O.F. TEIXEIRA L.R.
Trattamento da trichomoniase genital pela Nitrimidazina em doentes gravidas.
O. HOSPITAL I970 78 56I-565.

I3 - COHEN L.
Nitimidazine in the treatment of trichomonas vaginalis vaginitatis
BRIT. J. VENER. DIS. 47 I97I I47.

I4 - DUBOIS P. LAMBOTTE R. PLOMTEUX G.
Essais thérapeutiques cliniques avec le Fasigyn dans la Trichomonase vaginale.
REV. MED. LIEGE I970 I5 586.

I5 - DURELP. ROIRON V. SIBOULET A. BOREL L.J.
Traitement systématique de la trichomonase humaine par un dérivé nitro-imidazolé.
R.P. BRIT. J. VENER. DIS. I960 8823 36 2I.

I6 - DUREL P. COUTURE J. COLLART T. GIROT C.
Flagyl (Metronidazole)
BRIT. MED. J. I960 36 I54.

I7 - EVANS B.A. et CATERALL R.D.
Nitrimidaze compared with Metronidazole in the treatment of vaginal trichomoniasis.
BRIT. MED. J. I97I 4 I46.

I8 - GOSSELIN O. LAMBOTTE R.
Critères de guérison des affections à trichomonas chez la femme et résultats cliniques de quelques essais thérapeutiques.
GYNEC. ET OBSTET. I96I 60 I4.

I9 - NICOL C.S. BARROW J. REDMOND A.
Flagyl dans le traitement des Trichomonases.
BRIT. J. VENER. DIS. I960 36 I52.

20 - PETERSON W.F. HANSEN F.W. STAUCH J.E. RYDER C.D.
Trichomonal vaginitis. Epidemiology and therapy.
AMER. J. OBSTET. GYNEC. I967 97 472.

2I - POTINAM S. LAVANKURA P. WONGPRADIT CHIME KAMRAI
Simple dose treatment of Trichomonal vaginitis with Timidazole
Abstract from papers presented at the 12th seameo-Trop. med. seminar and fourth seminar on Tropical Medecine.
SEOUL I973.

22 - RODIN P. KING A.J. NICOL C.S. BARROW S.
Flagyl in the treatment of Trichomoniasis.
BRIT. J. VENER. DIS. I960 36 I47.

23 - ROCHET Y. MIKAELIAN S. MADIGINER C. LAUSAC J. SERVAGEAN F.
Traitement des vaginites à Trichomonas par le Nimorazole.
CAHIERS MEC. LYONNAIS I974 T.50 N°8.

24 - ROSEMANN G.W.E. and VAUGHAN J.
Treatment of Trichomonasis in the female with a simple dose of Tinidazole (Fasigyn *).
S. AFR. MED. J. I973 I6 45.

25 - SEIGA K.
Chemotherapy in the Trichomonas vaginalis infections.
ASIAN MED. J. 1973 16 45.

26 - WILLCOX R.R.
An imidazole derivative (Flagyl *) effective orally in vaginal trichomoniasis.
BRIT. J. VENER. DIS. 1960 36 175.

27 - WIRATMADJA N.S.
Trichomonas vaginalis infection in women in Jakarta Indonesia.
THESIS 1962 INDONESIA.

28 - WIRITMADJA N.S. RASIDI R. LIE MARTONO S.H. DJALIL D.
The treatment of Trichomoniasis with Flagyl*.
MAJ. KEDOKT. INDON. 1964 91.

29 - WIRATMADJA N.S. RASIDI R. DJALIL D.
Treatment of Trichomoniasis with follow-up study.
MAJ. KEDOKT. INDON. 1969 8 273.

TROISIEME PARTIE

RAPPEL SUR LES DERIVES NITROIMIDAZOLES

INTRODUCTION

PRESENTATION DES DERIVES

Les dérivés nitro-imidazolés sont des anti-protozoaires dont le chef de file est connu depuis 1960 environ; c'est le Métronidazole ou Flagyl*.Ils sont tous actifs à des degrés différents sur les trois affections suivantes: amibiase, trichomonase et lambliase.

Parmi le très grand nombre de dérivés nito-imidazolés dont l'action sur la Trichomonas vaginalis a été étudiée, nous ne ferons que citer les plus importants.

I - METRONIDAZOLE (FLAGYL *)

. Hydroxy-2 éthyl-I méthyl-2 nitro-5 imidazole.

. Son action sur le Trichomonas n'est plus à démontrer;il est employé avec succès depuis de nombreuses années dans le traitement de l'amibiase et de la lambliase également.

. Il est assez peu toxique et bien toléré.

2 - NIMORAZOLE ou NITRIMIDAZINE (NAXOGYN*)

. (N- morpholino- éthyl) -I nito-5 imidazole.

. Il est rapidement absorbé par voie orale et plus actif que le Métronidazole.

. Il est bien toléré et donne d'excellents résultats thérapeutiques, non seulement dans le traitement de la Trichomonase, mais aussi dans la lambliase intestinale, l'amibiase hépatique et intestinale.

3 - PANIDAZOLE

. (pyridyl-2 éthyl) -I méthyl-2 nitro-5 imidazole.

. Il est surtout intéressant dans le traitement de l'amibiase

4 - Ornidazole

. que nous reverrons.

5 - FLUNIDAZOLE

. (p.hydroxy-2 éthyl)-I (p.fluorophényl)-2 nito-5 imidazole.

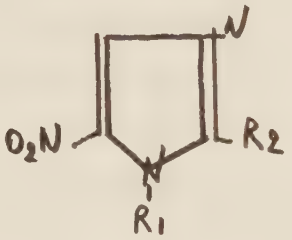
. Il possède des propriétés trichomonacides élevées.

6 - TINIDAZOLE (FASIGYN *)

. (éthylsulfonyléthyl)-I méthyl-2 nitro-5 imidazole.

. Il est très actif sur le Trichomonas vaginalis à faibles doses et bien toléré. C'est également un amoebicide d'avenir.

Butler et coll. en étudiant les relations entre la structure et l'activité trichomonacide d'une série de nitro-imidazolés ont montré que le support de cette activité était constitué par la structure de base suivante:



ou alkyl-I nitro-5 imidazole et que la structure la plus favorable était le méthyl-I isopropyl-2 nitro-5 imidazole.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE 3

I - ANDRE L.J. PIERI F. et coll.
SOC. MED. d'ALGER I967

2 - ANDRE L.J. PIERI F. ABED L.
MED. TROP. I968 -Juillet-Août.

3 - BATRA S.K. et coll.
JAL of TROP. MED and HYG. I972 t.I Vol. 75.

4 - BENAZET F. GUILLAUME L.
Introduction of in vivo resistance of Trichomonas vaginalis to nitrimidazine.
LANCET I97I 2 982-983.

5 - DE CARNERI I.
Antiprotozoan activity of nitromidazeses.
ARZNEIM FORSCHG. I969 3 382-386.

6 - DE CARNERI I.
Perspectives in the treatment of protozoal diseases resistant to metronidazole.
TRANS. ROY. SOC. TROP. MED. HYG. 65 268-270.

7 - CAVIER CENAC J.
Thérapie I972 XXVII 733-742.

8 - COSAR C. CRISAN C. HORELOIS R. et coll.
Nitromidazóles, préparation et activité chimiothérapeutiques.
ARZNEIM FORSCH I966 I 23-29.

9 - COSAR C. GANTER P. JULOU L.
PRESSE MED. I96I 69 I069-I072.

I0 - CUCKLER A.C. MALANGA C.M. CONROY J.
AM. JAL. of TROP. MED. and HYG. I972 vol.I9 n°6.

II- FOURNIER E. PETIT L.
Sur quelques nouveaux dérivés des amino 2 thiazoles.
C.R. séances ACAD.SC. I96I 252 2 29I-292.

I2 - HOWES H. LYNCH J. KIVLIN J.
Antimicrob.Az. Chemotter (in press) I969.

I3 - MILLER M.W. HOWES H.L. et coll.
JAL. of CHEMISTRY I970 Vol. I3 N° 5 849.

I4 - PICHOLZ S. SHAPIRO M. RYAN D.M. et coll.
Experienzia I970 26 I025.

I5 - PIERI F. ANDRE L.J.
SOC. MED. d'ALGER I968.

I6 - POWELL S.J. ELSDON-DEW
Some new nitroimidazole derivatives.
AMER. J. TROP. MED. HYG. I972 2I 5I8-520, par.I.

I7 - POWELL S.J. WILMOT A.J. ELSDON-DEW R.
The use of nitrimidazole alone and in combination with other amoebicides in amoebic dysentery and amoebis liver abcess.
ANNALS of NEW-YORK ACAD. SCI. I969.b I60 749-754.

I8 - POWELL S.J. ELSDON-DEW R.
Evaluation of Metronidazole and M.K. 9I0 in invasive amoebiasis.
AM. J. TROP. MED. HYG. 20 839-84I.

I9 - PRAKASH OM. JOSHI D.V. VINAYAK V.K. DHINGRA P.N. TARACHAND A.
The in vitro activity of Tinidazole and other amoebical drugs
INDIAN J. MED. RES. I970 58 845-853.

20 - ROSS W.J. et coll.
JAL. of MED. CHEMISTRY I972 VOL.I5 N°I0.

21 - SALLES J.M.C. COSTA C.A. MATOS L.F.
Avaliacao da actividade da nitrimidazina na e trichomoniase genital.
O. HOSPITAL 1970 77 1689-1697.

22 - SHAPERO M. JEFFERIES H.S. RUAN D.M.
ANN. of TROP. MED. PARAS. 1972 Vol.66 N°2 187.

23 - VINAYAK V.K. PRAKASH O.
A comparative evaluation of metronidazole and other amoebicidal drugs on the strains of Ent. Histol.
IND. J. MED. RES. 1969 57 841- 847.

QUATRIEME PARTIE

L'ORNIDAZOLE

ou R 7.0207

INTRODUCTION

I - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

2 - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

   I) Activité in vitro

   2) Activité in vivo

   3) Recherche d'autres propriétés

   4) Données pharmacocinétiques

3 - TOXICITE

   I) Toxicité aigüe

   2) Toxicité sub-chronique et chronique

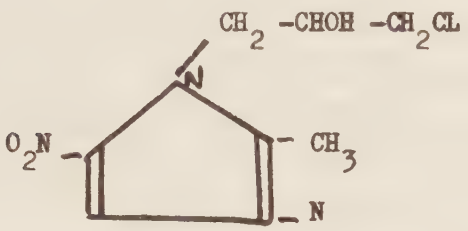
   3) Etude toxicologique particulière

Nous venons de voir la multiplicité des dérivés nitroimidazolés. Pourtant, seuls, quelques uns d'entre eux comme le METRONIDAZOLE, semblent pouvoir être employés efficacement et avoir une bonne tolérance en thérapeutique humaine. Le R 7.0207 fait partie de ces dérivés.

Les propriétés physiochimiques et pharmacologiques ont été étudiées, notamment par expérimentation sur l'animal, avant de passer aux essais sur l'homme.

I - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

- Chloro-I (méthyl -2 nitro -5 imidazolyl)-3 propanopol -2



- C'est une substance cristalline jaune clair, dont le point de fusion varie entre 74 et 79°C.
- Le pH en solution aqueuse à 1% est d'environ 6,6.
- La solubilité dans l'eau est de 2,4% à 25°C, alors qu'elle est supérieure à 50% à 25°C dans une solution de 95% d'ETHANOL.
- Enfin, une solution aqueuse à 0,5% du produit, après chauffage à 100°C pendant une heure, est relativement stable, excepté lorsque le pH avoisine 7.

2 - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Expérimentalement l'action de l'ORNIDAZOLE a été démontrée:

- Sur Syphacia Olvelata : nématode parasitant la souris.
- Sur Entamoeba Histolytica:
  . Activité très nette par voie locale et surtout par voie générale.
- Sur le Trichomonas Vaginalis qui va être détaillé dans les paragraphes suivants.

I) - Activité du R 7 0207 vis à vis de Trichomonas Vaginalis in vitro.

Ce chapitre a été emprunté au travail réalisé par J.Savel.

L'activité anti-Trichomonas, in vitro, de R 7 0207 a été appréciée sur une souche de référence de Trichomonas vaginalis entretenue en laboratoire, en culture pure sur milieu de Magara. C'est sur ce même milieu que sont menés les essais.

Deux protocoles ont été mis en oeuvre:

- l'un, dit d'inhibition au départ, où la substance est mise au contact, à une concentration connue, avec le milieu neuf au moment de son ensencement. Le démarrage de la culture et sa prolifération ultérieuresont appréciés par un contrôle microscopique effectué au bout de 48 heures; le contenu des tubes où aucun flagellé vivant n'est observé ou dont l'examen donne un résultat douteux sont repiqués sur du milieu neuf et les subcultures contrôlées, 48 et 96 heures plus tard.
- l'autre, dit d'activité trichomonacide, dans lequel la substance à étudier est ajoutée, à une concentration connue, dans un tube de culture en pleine croissance, ensemencé 48 heures auparavant; le contrôle est effectué 48 heures après et les résultats positifs ou douteux sont contrôlés par des subcultures, comme il est dit plus haut .

L'activité in vitro du R 7 0207 a été appréciée concurrement à celle du métronidazole, médicament de structure chimique très apparentée et actuellement très utilisé dans le traitement des vaginites à Trichomonas vaginalis, donc pris comme référence.

a) - Inhibition au départ

Après essais préliminaires,les concentrations étudiées, pour chacun des deux produits, ont été de

0,I ug/ml, 0,2 ug/ml, 0,5 ug/ml, I ug/ml, 2 ug/ml

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-après et notés avec les signes suivants:

0 culture négative : traitement efficace

± culture dans laquelle la vitalité des flagellés reste douteuse

+ culture positive, peu ou pas influencée par la substance

Dans la colonne I est noté le résultat du Ier contrôle; dans les colonnes 2 et 3 sont notés les résultats du contrôle des subcultures éventuelles.

Inhibition au départ pour la dose de															
0,I ug/ml:			0,2 ug/ml:			0,5 ug/ml:			I ug/ml:			2 ug/ml			
I:	2:	3:	I:	2:	3:	I:	2:	3:	I:	2:	3:	I:	2:	3:	
+:	:	:	+:	:	:	+:	:	:	+:	+:	+:	0:	0:	0	
+:	:	:	:+:	:	:	:0:	0	:0	0:0	: 0	;0:	0:0			

L'activité, dans l'épreuve d'inhibition au départ des cultures, s'exprime donc par les concentrations suivantes:

- pour le R 7 0207 : 2 ug/ml soit approximativement $MxI0^{-5}$
- pour le métronidazole : 0,5 ug/ml soit approximativement $0,5\ MxI0^{-5}$.

b) Activité trichomonacide

Après essais préliminaires, les concentrations étudiées, pour chacun des deux produits, ont été de:
5 ug/ml, 7,5 ug/ml, I0 ug/ml, I5 ug/ml, 20 ug/ml

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-après et notés avec les mêmes signes que plus haut.

Activité trichomonacide à la dose de															
5 ug/ml			7,5 ug/ml			I0 ug/ml			I5 ug/ml			20 ug/ml			
I	2	3	I	2	3	I	2	3	I	2	3	I	2	3	
+			+			±	+		+	+		0	0	0	
±			±	±	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

L'activité trichomonacide s'exprime donc par les concentrations suivantes:

- pour le R 7 0207 : 20 ug/ml soit approximativement $MxIO^{-4}$
- pour le métronidazole: IO ug/ml soit approximativement $0,6\ Mx\ IO^{-4}$.

CONCLUSION

Aussi bien dans l'épreuve d'inhibition au départ des cultures que dans celle d'activité trichomonacide, R 7 0207 exerce une activité importante, du même ordre bien que légèrement inférieure à celle du métronidazole.

2) Activité du R 7 0207 vis à vis de Trichomonas vaginalis in vivo.

Elle a été étudiée sur des rattes parasitées au niveau de la cavité vaginale par une souche de Trichomonas vaginalis entretenue en laboratoire, en culture sur milieu N de l'Institut Pasteur. Les animaux sont traités, les uns par voie buccale, les autres par voie locale, et les résultats sont comparés à ceux fournis, dans des conditions expérimentales identiques par le métronidazole utilisé comme produit de référence.

Technique de l'essai

L'installation deTrichomonas vaginalis dans la cavité de la ratte femelle exige, pour se maintenir, que l'animal receveur soit maintenu en état d'oestrus permanent. Celui-ci est obtenu par l'injection sous-cutanée de IO mg de benzoate d'oestradiol en suspension microcristalline tous les I5 jours, à chaque animal préalablement castré. L'oestrus permanent apparaît environ IO jours après la première injection.

L'inoculation de la culture est pratiquée par introduction au moyen d'une fine canule de verre, d'une goute de culture de Trichomonas vaginalis, dans le fond de la cavité vaginale. Cette opération est effectuée pendant trois jours consécutifs et son succès est vérifié tous les quatres jours après la dernière inoculation.

Chez les animaux infestés, le traitement oestrogénique est suspendu huit jours après la dernière inoculation.
Les contrôles ultérieurs sont effectués une fois par semaine.

Les produits à essayer sont administrés aux rattes infestées par deux voies différentes:

- par voie buccale, sous forme de suspension aqueuse, introduite à l'aide d'une sonde oesophagienne montée sur une seringue étalonnée.
- par voie vaginale, sous forme de petites ovules cylindriques à base de carbowax; chaque ovule a un diamètre de 4mm et pèse environ 100 mg.

Chaque essai est mené sur des lots de six animaux.
Un lot de rattes infestées ne reçoit aucun traitement et sert à vérifier la permanence de l'infestation pendant la durée de l'expérience.

Pour les deux voies, la durée du traitement est de six jours.
L'efficacité est contrôlée à trois reprises, un jour, huit jours et quinze jours après la dernière prise, par examen microscopique du produit de lavage vaginal avec une solution de Ringer tiède introduite au moyen d'une pipette Pasteur.

Les résultats individuels ont été notés comme suit:

\+ Présence de flagellés, nombreux et mobiles; traitement inefficace

± Présence de flagellés, rares, immobiles ou très peu mobiles; traitement moyennement efficace

0 Absence complète de flagellés; traitement efficace.

Résultats

Ils sont rassemblés dans les tableaux suivants:

Voie buccale

PRODUIT	TRAITEMENT	RESULTATS								
		I			2			3		
		+	±	-	+	±	-	+	±	-
R 7 0207	20 mg/kg/j	3	I	2	I	2	3	I	I	4
	50 mg/kg/j	0	0	6	0	0	6	0	0	6
	100 mg/kg/j	0	0	6	0	0	6	0	0	6
Métronida-zole	20 mg/kg/j	4	0	2	4	0	2	3	0	3
	50 mg/kg/j	2	0	4	0	0	6	0	0	6
	100 mg/kg/j	0	0	6	0	0	6	0	0	6

Par voie buccale;on peut dire que R 7 0207, à la dose de 50 mg/kg/j, pendant 6 jours, assure la guérison de la totalité des animaux infestés, dès le premier contrôle; à la même dose, le métronidazole assure le même pourcentage de guérison au bout du 2 ème contrôle.

Voie vaginale

TRAITEMENT		RESULTATS								
		I			2			3		
		±	±	-	+	±	-	+	±	-
R 7 0207	I mg/j	4	I	I	4	I	I	3	I	2
	5 mg/j	4	0	2	3	I	2	2	I	3
	I0 mg/j	0	0	6	0	0	6	0	0	6
Métronidazole	I mg/j	3	0	3	3	0	3	3	0	3
	5 mg/j	0	0	6	0	0	6	0	0	6

Par voie vaginale

R 7 0207, à la dose de I0 mg/j pendant 6 jours, guérit I00% des animaux. Le métronidazole, à la dose de 5 mg/j pendant 6 jours, guérit I00% des animaux.

Nous pouvons conclure que la substance R 7 0207 exerce une action incontestable sur le Trichomonas Vaginalis.

En comparant les résultats obtenus par voie buccale et par voie vaginale, il semble que cette action soit plus nette par voie générale que par voie locale. Elle est d'autre part de même ordre, dans son intensité, que celle du métronidazole et, comme ce dernier produit, R 7 0207 se comporte comme un puissant trichomonacide, à la fois de contact et de diffusion.

3) Données pharmacocinétiques :

a) chez le chien : après absorption orale, ou injection I.V. d'une dose unique de I0 mg, une absorption complète et rapide de 90% de la dose est observée en 40 mn. Le taux plasmatique, après prise per os, atteint I0,9 mg/ml et descend de moitié en

5,2 heures. Seulement 7,1% de la substance injectée par voie I.V. et 6,7% de la dose per os, sont retrouvés non métabolisés dans les urines, entre 0 et 72 heures. Ceci indique une métabolisation importante, et peut-être différentes voies d'excrétion.

Après une administration quotidienne orale prolongée pendant trois mois, on constate que le R 7 0207 est bien absorbé. Les taux sanguins restent à des niveaux pratiquement stables pendant les trois mois, et les variations additionnelles sont dépendantes des doses supplémentaires.

Le produit est excrété dans l'urine sous forme libre, et conjugué en même temps que plusieurs métabolites hydroxydés.

b) Chez l'homme :

Chez trois sujets volontaires sains, on a constaté une absorption rapide (concentration maximale atteinte entre I et 6 heures) et une demi-vie d'environ I0 heures (I0,5 - I2,6 - 7,7 heures). Le coefficient de distribution voisin de I (I,0I-0,72-0,98) est excellent.

Le produit est partiellement éliminé par voie rénale, mais essentiellement sous forme de métabolites : seulemnt 2 à 3% de la dose y apparaît inchangée.

3 - TOXICITE

I) Toxicité aigüe

a) Chez la souris, le rat, le lapin, le

Méthode:

La DL50 pour ces animaux a été déterminée par la méthode de Miller et Tainter:

Résultats

	DL50 en mg/kg	
Souris CF_1 I7-25g	P.O. = I420 ± 96	(72h)
	I.M. = II20 ± 84	(")
	S.C. = > 400	(")
	I.V. = 375 ± II	(")
Rat Wistar I30-I75g	P.O. = II39 + I60	(I0j)
Lapin albino 2,02-2,34 kg	P.O. = > 2000	(5j)
Rat Wistar NNé : 6-8g	P.O. = 550 ± 92	(5j)

b) Etude de la toxicité sur 5 jours chez la souris et le rat:

Méthode :

Animaux : Souris : 2000, I000, 500 mg/kg pendant 5 jours.

Rats : 4000, 2000, I000, 500, 250 mg/kg/(j.

Nombre d'animaux dans chaque groupe: I0.

Détermination de la DL50 : par la méthode de Miller et Tainter, 24 heures après la première dose, 2 heures après la cinquième dose.

Résultats:

	Souris DL50 mg/KG P.O.	Rat DL50 mg/kg
24 h après Ière dose	II39 ± I60	I7I2 ± 287
24 h après 5ème dose	998 ± I6I	804 ± I35
I0 jours après 5ème dose	998 ± I6I	804 ± I35

La toxicité de ces 5 doses consécutives était plus élevée que celle de la première dose, multipliée par un facteur 2,I pour les rats, et I,I pour les souris.

c) Etude de la toxicité pour des doses progressives chez le chien.

Méthode :

Animaux: Trois chiens pesant 8,8 - 8,2 - I0,9 kg.

Doses : On commencera par 5 mg/kg; les doses sont doublées chaque jour jusqu'à atteindre 320 mg/kg.

Mode d'administration : V.O. capsules.

Examens paracliniques de contrôle

Contrôles	Nombre de contrôles
Glycémie, cholestérolémie	Chez les 3 chiens, Ih après la prise du médicament
NFS, Ht, Hb, Phosphatases alcalines, SGOT, SGPT	Chez un chien seulement, avant la première dose, et après la dernière dose.

Résultats :

La dose de I60 mg/kg a été bien tolérée par tous les chiens. La dose de 320 mg/kg provoquera : ataxie, et chez un chien, des spasmes musculaires et tremblements. Cette dose néammoins n'a été léthale pour aucun chien. Les taux de glycémie et de cholestérol sont restées pratiquement inchangées. Les investigations hématologiques et biologiques pratiquées chez un chien seulement restèrent normales.

2) Toxicité sub-chronique et chronique :

La toxicité sub-chronique a été étudiée pendant I3 semaines, le produit étant administré 7 jours sur 7 pour les rats et 6 jours sur 7 pour les chiens.

La toxicité chronique a été étudiée pendant 6 mois sur des rats et sur des chiens. Les doses administrées sont les suivantes:

	Toxicité sub-chronique			Toxicité chronique		
	Rats: 84 g	Chiens : 7 à II,5kg		Rats: 99à I06 g	Chiens: 6 à I0kg	
Groupe I	80	80♀: témoins	20 2♀ : témoins	60	60♀: témoins	20 2♀ : témoins
Groupe 2	80	80♀:400mg/KG	20 2♀ : 80mg/kg/j	60	60♀:400mg/kg	20 2♀: I00mg/kg
Groupe 3	80	80♀:I00mg/kg	20 2♀ : I0 mg/kg/j	60	60♀:I00mg/kg	20 2♀: 40mg/kg
Groupe 4	80	80♀: 25mg/kg	20 2♀ : 5mg/kg/j	60	60♀: 255mg/kg	20 2♀:I0mg/kg

Des investigations ont été pratiquées de façon systématique,

- tous les jours : état général, mortalité, comportement.
- toutes les semaines: consommatio, de nourriture, poids corporel,
- et les examens suivants:

Neurologique, ophtalmologique, audition, dentition.

Ex. hématologiques complets et examen des urines.

Résultats :

Dans les groupes traités par de faiblesdoses de R.7 0207 (de 5 à 40 mg pour les chiens et jusqu'à I00 mg pour les rats) aucune anomalie n'a été notée malgré toutes les investigations pratiquées.

Par contre, on a noté des anomalies dans les groupes traités à de plus fortes doses:

- Gains de poids inférieur à ceux des autres groupes, sauf pour les chiens traités par 80 mg/kg/j.
- Altération du comportement: les rats sont devenus plus timides

après trois mois de traitement. Chez les chiens on a constaté une parésie du train-arrière avec ataxie et apathie à partir de la I8 ème semaine. Ces symptômes ont régressé en ramenant la dose à 70 mg et ne sont pas réapparus en augmentant progressivement la dose jusqu'à I00 mg.

- Certains examens hématologiques ont été modifiés chez les rats mais sont restés normaux chez les chiens : diminution du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, des globules rouges, augmentation des réticulocytes.
- On a constaté chez les rats, une diminution des protides totaux; chez les chiens, une augmentation des phosphatases alcalines, une diminution de l'urée.
- Poids des organes: pour les animaux traités I3 semaines,
  . diminution du poids absolu des prostates des rats
  . augmentation du poids des foies des chiens,

  pour des animaux traités pendant 6 mois,
  . diminution du poids absolu du cerveau des rats
  . diminution des poids absolu et relatif des testicules et des prostates des chiens.
- Les anomalies histologiques sont apparues chez les animaux traités pendant I3 semaines: hypertrophie modérée des hépacocytes chez le rat; et chez le chien, modifications de la structure du foie et des acini thyroïdiens.

3) Etude de la neurotoxicité du R.7 0207 chez le chien, en comparaison avec celle du Métronidazole.

Des études antérieures avaient montré que les deux nitro-imidazolés à hautes doses entraînent chez le chien des convulsions et des lésions des cellules de Pürkinje dans le cervelet. Les mêmes effets neurotoxiques ont été recherchés chez le chien avec 5-nitro-imidazolés suivants; Ornidazole et Métronidazole250 mg/kg/j (5 jours par semaine del'un ou l'autre ont été administrés.

Les contrôles histologiques des cellules de Pürkinje ont montré:

- chez les chiens traités par le Métronidazole, une dégénérescence sévère de ces cellules sous forme de distension vacuolisée, sans diminution sévère du nombre des cellules.
- chez les chiens traités par l'Ornidazole, on note le même type d'altérations, en nombre moins important.

Remarques: - La survenue de convulsions coïncide toujours avec le début de la perte de poids.

- plus la dose est élevée, plus l'apparition des signes de neurotoxicité est précoce.

Ce qui permet de définir chez le chien les doses neurotoxiques, pour le Métronidazole : I80 mg/ kg/j pendant 2 semaines de traitement et I50 mg pour 3 semaines.

pour l'Ornidazole, 240 mg/kg/j pendant 3 semaines de traitement.

Compte tenu des doses employées, très élevées par rapport au poids, de la durée du traitement imposé et de la sensibilité très particulière du chien, ces doses neurotoxiques ne sont pas à prendre en considération en ce qui concerne l'homme. En effet, la dose neurotoxique déterminée chez le chien ne peut jamais être atteinte en thérapeutique humaine, car la dose active varie entre 500 mg et 2 g par jour, la durée du traitement n'excédant jamais I0 jours et se limitant, comme nous le verrons plus loin, le plus souvent à un jour de traitement. Il faut donc considérer ce rapport à titre indicatif et comparatif des dérivés nitroimidazolés.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE 4

I - BAECHTOLD H.P.

Prüfung von 5 präparaten inn 5 Tage Toxizitätsversuch au Ratten und z.t. Mäusen.

I.M. 383I I2/7/7I.

2 - BAECHTOLD H.P.

Akute toxizitätsversuche mit R. 7 0207 vorstufen, möglichen neben und zersetzungsprodukten.

I.M. 48II 23/7/73.

3 - BANZIGER R.

R. 7 0207, safety evaluation by repeated oral administration to rats for I3 weeks.

RCR 2I'234 I/IO/68.

4 - BANZIGER R. HANE B.

Acute toxicity in mice, rats and rabbits and dogs tolerance testing of R. 7 0207.

RCR I9'234 4/3/68.

5 - BANZIGER R. SADEK S.

Preclinical study toxicity of R. 7 0207 indogs and rats for I3 weeks.

RCR 20'234 4/3/68.

6 - CIER A.

Etude toxicopharmacologique du benzoyl Metronidazole.

BULL.TRAV. SOC. PHARM. LYON I97I XV p.33-47.

7 - MAC_FADZEAN J.A.

The absorption, distribution and metabolism of Metronidazole.

MED. TODAY I969 3 p.IO-I2.

8 - FERNEX M. JEUNET F.

Etude pharmacodynamique et toxicité du R. 7 0207.

Rapport n° 70969 VI KLIN I7 Juillet I972 Thema 4462

9 - HOFMANN-LAROCHE

Conclusions terminales des études toxicologiques de l'amoebicide et trichomonacide R.7 0207.

I5 MAI I974 BALE REPORT N°76'4I3.

I0 - HUMMLER H.

Untersuchungen zur foetalen toxizitätan der maus bei oraler verabreichung von R. 7 0207.

RCR 80'5I5 I6/I/73.

II - HUMMLER H.

Untersuchungen zur foetalen toxizität am kanichen bei oraler verabreichung von R. 7 0207.

RCR 80'5I5 24/I/73.

12 - HUMMLER H.

Untersuchungen zur foetalen toxizität an der ratte bei oraler verabeichung von R. 7 0207.

RCR 80'5I7 2/2/73.

I3 - PELLMONT B.

Vergleichende, vertiefte, prüfung der akuten toxizität an der maus von 5 chemisch analytischen chargen zwecks ermierung der schwankungsbreite bei intraveinöser und oraler verabreichung.

I.M. I/5/7I.

I4 - POOL W. SKEIVIS D.

Acute neonatal toxicity.

RCR 20'987 II/I0/68.

I5 - Savel J.

Activité pharmacodynamique du R.7 0207.

Dossiers d'expertises en vue AMM ROCHE.

I6 - SCHAERER K.
Neurotoxizitat der trichomonacide Flagyl und R. 7 0207 bei hoher dosierung am hend/ vergleich der neurotoxizitat verschiedener 2 und 7 nitroimidazole.
RCR 68'I80 I9/5/69.

I7 - SCHAERER K.
Langzeitverträglichkeisversuche mit R.7 0207 (amoebicid/trichomonacid) an der ratter zwischenbericht nach 6 versuchsmonaten.
RCR 83'752 A/II/I0/73.

I8 - SCHAERER K.
Langzeitverträglichkeitsversuche mit dem amoebicid/trichomonacid R.7 0207 am hund zwischen bericht nach 6 versuchs monaten.
RCR 83'754 A/ II/I/74.

I9 - TANOWITZ H.B. WITTNER H.B. et coll.
In vitro activity of Metronidazole on Ent Histol. in axenic culture.
TRANS. ROY. MED. HYG. I973 67 602-603.

20 - VOLANEC O.I. KURBAT N.M. KORABLEV.M.V.
Toxicity of Metronidazole and its effects on the hypnotic action of narcotics.
ZDRAWOOKH. BELORUSSII I968 I4 39-4I.

2I - VOLYNETS O.I. KURBAT N.M. KORABLEV M.V.
Toxicity and influence of Metronidazole on the poporific effect of narcotics.
ZH. FAR. KHIM. STRAD. TOK. ABSTR. I969 35 p.843.

CINQUIEME PARTIE

ESSAIS THERAPEUTIQUES DU R.7 0207 dans les Trichomonases.

INTRODUCTION

PRESENTATION DES ESSAIS THERAPEUTIQUES

I- LES TRAITEMENTS BREFS

. Les résultats du point de vue clinique

. Les résultats du point de vue parasitologique

. Tolérance du traitement

2 - COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS LORS DES TRAITEMENTS BREFS ET DES TRAITEMENTS CLASSIQUES.

3 - COMPARAISON DES RESULTATS CLINIQUES ET PARASITOLOGIQUES D'UNE ETUDE EN DOUBLE AVEUGLE AVEC ORNIDAZOLE/METRONIDAZOLE/ou NITRIMIDAZINE/ou PLACEBO.

CONCLUSION.

De très nombreux essais thérapeutiques ont été effectués mondialement pour prouver l'action de l'Ornidazole sur l'Amibiase, la Trichomonase et la Lambliase.

Le but de notre étude est d'étudier son efficacité dans le cadre des Trichomonases . De plus, nous centrerons notre propos sur les traitements brefs de la Trichomonase.

Nous entendons par traitement bref l'administration du produit pendant une durée très courte, n'excédant pas 24 heures, à une posologie assez élevée. Deux modalités sont à envisager:

- le traitement dit "minute" qui consiste à administrer en une fois, généralement le soir, la totalité du produit.

- le traitement d'"un jour", qui consiste à fractionner en 2 ou 3 prises la dose totale à administrer du produit, dans une durée de 24 heures.

Par opposition, le traitement classique est un traitement de longue durée, au minimum 4 jours; la posologie est plus faible quotidiennement.

Nous avons déjà envisagé dans le rappel épidémiologique de cette affection vénérienne très contagieuse les difficultés encourrues lors des traitements classiques de 5 à 10 jours. Le traitement classique se heurte nécessairement à plusieurs problèmes:

-par sa durée, il risque d'être plus ou moins bien suivi et contrôlable; les patients le trouvent contraignant,et ceci d'autant plus que les manifestations cliniques sont plus faibles. La nécessité de traiter le ou les partenaires sexuels conjointement entraîne des difficultés dans les conditions précitées. L'homme, porteur se considérant comme sain, accepte mal la réalité de sa contagiosité, donc la nécessité de se traiter. Et la femme, volontairement ou non, peut ne pouvoir observer une abstention des rapports sexuels non protégés.

- par les effets secondaires qu'il engendre, la réaction

psychique qui s'ensuit est potentialisée par la durée prolongée du traitement et incite à un abandon prématuré.

C'est pourquoi la tendance thérapeutique actuelle, en ce qui concerne les maladies vénériennes, est aux traitements brefs. Plusieurs points de vue justifient cet effort de recherche:

- du point de vue épidémiologique, il s'agit de rompre la chaîne épidémiologique. Un traitement bref permet en 24 à 48 heures de guérir le patient du point de vue parasitologique. Ce fait est d'autant plus appréciable que la libéralisation des moeurs sexuelles dans notre société favorise la rapidité et la multiplicité des contages. La facilité du traitement et la rareté des effets secondaires assurent qu'il sera suivi correctement et par le malade, et par les partenaires.
- du point de vue psychologique, ce type de traitement est déculpabilisant. Le tabou de la maladie génitale entraîne en effet de lourdes conséquences sur le psychisme : notion d'incurabilité et de tache morale, même concernant les maladies vénériennes bénignes, telle la Trichomonase. Au contraire, une autre attitude de la part des patients consiste à nier la réalité du caractère transmissible de leur maladie.

On peut ainsi, grâce à ces traitements brefs, ramener à de justes proportions les maladies de l'appareil génital.

Nous avons choisi pour illustrer l'action de l'Ornidazole sur la Trichomonase en traitements de courte durée plusieurs essais. Dans un premier temps, nous examinerons plusieurs études portant sur le traitement minute et le traitement d'un jour. Dans un deuxième temps, à titre comparatif, nous ferons état d'études portant sur des schémas thérapeutiques classiques, et en parallèle avec les traitements réalisés grâce aux autres agents trichomonacides. Les résultats sont empruntés à des études coopératives mondiales, leur association peut apparaître curieuse; néammoins, il faut tenir compte des nécessités d'exploitation des données cliniques.

PRESENTATION DES ESSAIS THERAPEUTIQUES

Essai n° I : provenance Paris. Traitement minute: 2g per os
I34 patients des deux sexes.

Essai n° 2 : provenance Thaïlande. Traitement minute:2g per os
36 patientes.

Essai n° 3: provenance Djakarta et Gand. Traitement de Ijour
67 patientes au total, dont :
- 20 traitées par 3 x I g per os
- 47 traitées par 2 x I g per os

Essai n° 4 : provenance Djakarta. Traitement de I jour
40 patientes, dont:
- 20 traitées par 3 x Ig per os
- I0 " " 2 x Ig per os
- I0 " " 3 x 0,5 g per os + I x 0,5 g par voie locale

Essai n° 5 :provenance : nous avons volontairement regroupé de très nombreuses études provenant de centres et de pays divers. I98 cas au total. Traitement de I jour par voie orale et locale.
Le tableau suivant indique la répartition du nombre de cas en fonction de la posologie:

Posologie totale	Per os	Par voie locale	Nbre de cas
I,5 g	2x500mg	0,5g	I0
2 g	2x500mg	2x0,5g	I5
2,5 g	2xIg	0,5g	I0
3g	2xIg	2x0,5g	79
3,5 g	2xI,5g	0,5g	25
3,5 g	3xIg	0,5g	50
4 g	3xIg	Ig	9

Essai n° 6 : provenance Marseilles. Etude ouverte selon 4 schémas thérapeutiques, 2 correspondant à des traitements classiques et 2 à une optique de traitement bref.

Groupe A	IO cas	2 x 500mg/j	per os	pendant IO jours
Groupe B	3I -	2 x 750mg/j	-	- 5 ou 6 jours
Groupe C	25 -	2 x I,25mg/j	-	- I jour
Groupe D	4 -	3 x 2g/j	-	- 2 jours

Les essais du Groupe D ont été arrêtés en raison des bons résultats obtenus dans le groupe C et des effets secondaires digestifs.

Essai n° 7 : provenance : Etude ouverte en provenance de très nombreux centres et pays. Traitement classique.

27I cas répartis selon 3 grands groupes comme suit:

- 64 cas: traitement oral seul.
- I20 cas: traitement oral + traitement local.
- 87 cas: traitement local seul

Le tableau suivant résume la répartition des cas selon la posologie:

Dose totale par jour	voie orale	voie locale	nb jours	nb cas
500mg	2x250 mg		5	IO
500mg	Ix500 mg		5	23
Ig	2x500 mg		5	I5
Ig	IxI g		4	I6
Ig	2x250 mg	0,5 g	5	29
Ig	Ix500 mg	"	5	2
Ig	2x250 mg	"	IO	30
I,5g	2x500 mg	"	5	45
I,5g	4x250 mg	"	5	6
2g	4x250 mg	2x0,5g	5	2
2,5g	4x500 mg	0,5g	5	6
0,5g		0,5g	5	27

Essai n° 8 : provenance : regroupe des essais cliniques pratiqués en double aveugle dans de nombreux centres et pays différents.

455 cas de vaginites à Trichomonas au total, dont:

-230 cas traités par l'Ornidazole:

5g pendant 5 jours dans 222 cas
7,5g pendant IO jours dans 8 cas

- 173 cas traités par le Métronidazole:
  5g pendant 5 jours dans 165 cas
  7,5g pendant 10 jours dans 8 cas
- 22 traités par un placebo:
  5g pendant 5 jours
- 30 cas traités par le Nitrimidazine:
  3g pendant 6 jours dans 20 cas
  5g pendant 5 jours dans 10 cas.

I - Les traitements brefs:

L'analyse des résultats se rapporte aux essais n° I,2,3,4,5.

Les résulatats thérapeutiques:

* Les critères d'appréciation sont de plusieurs ordres:

I- Clinique:

- Rapidité de la disparition des symptômes,existence ou non de brûlures, douleurs uréthrales, miction douloureuse, dyspareunie.
- Chez l'homme: persistance ou non d'une sécrétion uréthrale, d'un foyer local, état des urines, recherche d'une phosphaturie.
- Chez la femme: aspect de la muqueuse vulvo-vaginale, du col, recherche d'un foyer local.

2 - Parasitologique:

- Persistance ou non de Trichomonas vaginalis dans les prélèvements de contrôle effectués.
- Selon les centres d'expérimentation, ces contrôles ont été pratiqués de manières différentes. Dans la mesure du possible, les patients ont été revus après traitement, dans les jours suivant l'administration du produit, et dans un deuxième temps, dans le mois suivant le traitement initial. Ce mode de contrôle permet d'évaluer les résultats à court terme et à long terme. Dans cette deuxième éventualité,tous les patients ne sont pas soumis au contrôle; d'autre part, il faut distinguer dans les échecs au traitement deux modalités différentes;il existe des échecs vrais lorsqu'on peut prouver qu'il n'y a pas eu de recontamination, et des échecs dus à une recontamination par un partenaire non traité simultanément.

Les résultats du point de vue clinique:

Nous pouvaons les considérer de deux points de vue, globalement et en fonction du temps.

* L'essai n°4 , portant au total sur 40 patientes indemnes de candidose associée, permet de voir la rapidité du résultat clinique. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant:

Nb de cas		Dose	Ier j	2ème j	3ème j	4è j	5è j	IOjà2 m		échec
I	20	3xIg	9	I	2	2	4			2
II	IO	2xIg	2	3		2	2	I		
III	IO	3x0,5g + Ix0,5g		I	I	3	2	I	2	
TOTAL	40		II	5	3	7	8	2	2	2

Remarques:

* La très grande majorité des patientes est guérie en moins de IO jours cliniquement.
* Sur 40 patientes, on ne relève que 2 échecs, qui peuvent être expliquées par le fait que des infections bactériennes associées n'ont pas été éliminées dans cette étude.
* Dans le groupe I, recevant une forte dose d'emblée, 9/20 patientes sont guéries en 24 heures, alors que dans les deux autres groupes, les résultats cliniques sont moins rapides (la dose totale était moins forte)/

* Essai n°3

Sur 67 patients, on note IOO% de guérison clinique avec un traitement oral seul.

* Essai n°5

Sur I98 patientes, on note;

- I6I guérisons cliniques, soit 8I,3%
- 22 améliorations soit II,I%
- I5 échecs soit 7,5%

Les échecs survenus dans la série sont comme suit:

- 7 fois, traitement général de 2 x I,5 g + traitement local 0,5 g, soit 3,5 g au total.
- 6 fois, traitement général 2 xIg + traitement local 0,5g , soit 2,5g au total
- I fois, traitement général 2x500mg + traitement local 2x0,5g , soit 2g au total
- I fois, traitement général 3xIg + traitement local 0,5g soit 3,5g au total.

Dons, à partir d'une dose suffisante, ces échecs ne semblent pas être en rapport avec la posologie. Le problème de la re contamination par un partenaire non traité se pose donc ici dans l'analyse des résultats.

* AU TOTAL: On peut dire que les résultats cliniques sont excellents, tant du point de vue de la rapidité du résultat que de l'efficience globalement.

Les résultats du point de vue parasitologiques

* Essai n° I:

Globalement, on note après une cure:

sur I34 cas (59 hommes et 75 femmes)

I24 négativations, soit 92,6% de guérison

I0 échecs au traitement, soit 7,4% d'échec

* Essai n° 2:

L'analyse des résultats montre la disparition du parasite immédiatement après la cure, au premier contrôle effectué 24, 48 ou 72 heures plus tard selon les patients.

Sur 36 cas, I00% de guérison.

On note une rechute due à une réinfestation par le partenaire sexuel non traité. A long terme, il n'y a pas de rechute.

* Essai n° 3:

Sur 67 cas traités : I00% de guérison.

* Essai n° 4 :

Sur 40 cas traités : I00% de guérisons, pas de rechute.

* Essai n° 5 =

Sur I98 cas traités, selon des posologies différentes:

- dans une série de I62 malades:

I6I négativations soit, 99,4% de guérison

I échec

5 rechutes dues à des réinfestations .

- dans une série hétérogène de 36 malades, regroupant 3 séries d'études

I9 négativations soit 53% de guérison

I7 échecs dont 4 guéris par un deuxième traitement

2 rechutes dues à des réinfestations.

- au total, le pourcentage global de guérison est très abaissé par les mauvais résultats de la deuxième série. Néammoins, il peut être considéré comme satisfaisant: 9I%.

AU TOTAL : Les résultats du point de vue parasitologique sont excellents comme le prouvent les pourcentages de guérison obtenus, variant de 9I% à I00%. Dans l'optique d'un traitement minute, en une dose orale non répétée dans la journée (essais n°I et 2), les résultats

obtenus sont aussi bons que ceux obtenus selon le schéma de traitement bref, soit par voie orale seule (essais n°3 et 4), soit par voie orale et locale (essai n°5), compte tenu du nombre de cas traités dans chaque série: au total

- traitement minute: I70 cas traités: 94,I%
- traitement bref oral: I07 cas traités:I00%
- traitement bref oral+local:I98 cas traités/9I%.

Tolérance du traitement:

Dans tous les essais cliniques étudiés, les réactions d'intolérance se sont évérées mineures, et n'ont qu'exceptionnellement entraîné l'arrêt du traitement. Il s'agit le plus souvent d'effets secondaires d'ordre digestif mineurs:

nausées, vomissements, diarrhée, dyspeptie;

d'ordre neurologique:

vertiges, fatigue, tendance à l'assoupissement;

d'ordre cutané:

prurit exceptionnel.

Le tableau suivant résume en fonction des divers essais thérapeutiques les effets secondaires survenus:

Essai	Nd de cas	Tolérance : bonne	moyenne	Intolérance
n°I	I34	I2I	I2	I
n°2	36	29	7	
n°3	67	42	25	
n°4 I	20		20	
II	I0		I0	
III	I0	8	2	
n°5	I98	I75	23	

La comparaison des résultats obtenus amène les remarques suivantes:

- dans l'ensemble, la tolérance est excellente; on ne note qu'un seul cas d'intolérance.
- les réactions d'intolérance sont peu importantes et de durée assez brève: de I à 5 jours au maximum et exceptionnellement.
- les plus mauvais résultats se retrouvent dans la série n°4 et décroissent en fonction de la dose totale absorbée (per os de 3g à I,5g). Dans cette série, la majorité des patientes pesaient moins de

50kg. Ce qui permet de souligner la relation dose/effet secondaire et la nécessité d'adapter la posologie au poids du malade.

Dans tous les cas, les tests biologiques pratiqués n'ont montré aucun signe d'intolérance.

De toutes façons, il est souhaitable de conseiller aux patients: de prendre de préférence leur traitement le soir, de s'abstenir d'absorber de l'alcool et de pratiquer des rapports sexuels non protégés.

2 - Comparaison des résultats thérapeutiques obtenus lors des traitements brefs et des traitements classiques:

Nous ferons appel aux études n°6 et 7.

* Essai n°6:

Le tableau suivant résume les résultats obtenus tant du point de vue clinique que parasitologique.

Ils sont notifiés comme suit:

B : disparition des signes cliniques
des parasites

AB : amélioration des signes cliniques
persistance de rares parasites

E : échec: signes cliniques inchangés
présence inchangée de parasites

? : résultat non jugé. Les résultats non jugés correspondent toujours à l'absence de contrôle parasitologique et clinique, une fois à une intolérance médicamenteuse, et dans les autres cas, à l'absence de renseignements ou de signes cliniques avant le traitement.

N.B. Nous ne ferons état ici que des résultats chez les femmes:

		Résultats cliniques								Rés.parasitologiques							
		Immédiats				Lointains				Immédiats				Lointains			
		B	AB	E	?	B	AB	E	?	B	AB	E	?	B	AB	E	?
A:	IOj 7 2x0,5g	3	3		I	4	2	I		2	2	2	I	5		2	
B:	5j 20 2x0,75g	I8	2			I7	I	2		I9	I			I5		5	
C:	Ij I9 2x I,25g	9	5		I	I0	3	I	I	8	6	I		II	I2	3	
D:	Ij 3 3x2g	2	I			3				3				3			

- analyse des résultats :

. la dose de Ig par jour pendant I0 jours, chez la femme n'est pas régulièrement efficace, alors qu'elle paraît suffisante chez l'homme.

. La dose de I,5g par jour pendant 5 ou 6 jours, a toujours été immédiatement efficace sur les plans clinique et parasitologique; et la répartition ultérieure des parasites (5fois sur 20) est explicable.

. La dose de I,25g x 2 prises, répétée ou non, a toujours été immédiatement efficace et la réapparition ultérieure du parasite est explicable.

. La dose de 2g x 3 prises a été très efficace chez les 3 malades.

Au total, la comparaison des traitements classique et bref dans cette série montre des résultats comparables, tant du point de vue de l'efficacité thérapeutique que de la rapidité.

- Tolérance du traitement:

. Globalement, on signale, sur 70 cas traités:

2I fois des signes d'intolérance mineurs

I fois un cas d'intolérance totale, dûe à des vomissements après la prise de 5 gélules.

. En tenant compte des posologies utilisées, on voit que les effets secondaires mineurs ont été signalés :

4 fois sur I0 avec Ig x I0 jours

4 fois sur 3I avec I,5g x 5 jours

I0 fois sur 25 avec I,25g x 2 prises

3 fois sur 4 avec 2g x 2 prises

. La posologie de I,5g x 5 jours paraît donc la mieux tolérée. La posologie brève est dans cette série assez souvent inconfortable, mais le degré des troubles n'empêche pas son utilisation.

* Essai n°7 :

Il s'agit ici uniquement de traitements classiques. Nous exprimerons les résultats de cette étude en fonction de la posologie et du mode d'administration en indiquant les pourcentages de guérison clinique et parasitologique dans le tableau suivant, ainsi que les réactions secondaires.

Nombre total de cas traités: 271 cas

. par le traitement oral : 64

. par le traitement oral+local : 120

. par le traitement local seul : 87

	Nb de cas	Posologie orale+locale		% clinique	% parasito	% effets II
Oral	10	2x250mg	x 5j	100%	100%	
	23	1x500mg	x5j	95,6%	95,6%	
	15	2x500mg	x5j	100%	93,3%	
	16	1x1g	x4j	93,7%	93,7%	
Total	64			96,88%	95,3%	
Oral +	29	2x250mg +0,5g	x5j	96,55%	100%	
local	2	1x500mg + "	"	100%	100%	
	30	2x250mg + "	10j	100%	93,3%	
	45	2x500mg + "	5j	95,5%	93,3%	4,44%
	6	4x250mg + "	"	100%	100%	
	2	4x250mg + "	"	100%	100%	
	6	4x500mg + 0,5g	"	100%	66,6%	
Total	120			97,5%	94,2%	1,67%
Local	87	0,5g x 5j		88,5%	83,9%	1,15%

Remarques:

Cette étude concerne uniquement les traitements classiques.

- Le traitement local seul est nettement insuffisant, comme en témoigne le pourcentage de guérison parasitologique : 84% environ.
- Les pourcentages de guérison obtenus par les traitements oral seul ou associés à un traitement local sont comparables globalement: 95,3% et 94,2%, la dose totale variant entre 500mg/j et 2,5g/j. La posologie de 500mg/j semble donc insuffisante; les résultats obtenus en employant des doses beaucoup plus fortes ne sont pas significativement meilleures, comme le montre le tableau ci-dessus. Paradoxalement, les plus mauvais résultats sont obtenus à la plus forte dose (2,5 g /j pendant 5 jours). Cependant, le petit nombre de cas traités ne permet pas de tirer de conclusions.

- enfin, la tolérance est excellente dans cette série où l'on ne relève que trois cas d'intolérance sur 271 malades.
- par rapport aux résultats obtenus par le traitement bref, on peut dire que les pourcentages de guérison tant clinique que parasitologique sont comparables et excellents dans les 2 cas. L'intolérance est beaucoup plus fréquente lors des traitements brefs.

3 - Comparaison des résultats cliniques et parasitologiques d'une étude en double aveugle avec Ornidazole / Métronidazole ou Nitrimidazine / ou Placebo :

Selon les schémas de traitement classique : 750 à 1500 mg/j pendant 5 à 7 jours.

Les résultats de cette étude sont indiqués dans le tableau suivant:

		Résultats cliniques			Résultats parasitologiques		
		Guérison	amélior.	échec	Négativat.	Rechute	échec
I	Ornidazole	33	51	2	83		3
	86	=84;97,6%			= 96,5%		
	Métronidazole	20	17	3	36		4
	40	=37; 92,5%			=90%		
	Placebo	1	3	19	2		21
	30	=4;17,4%			=8,7%		
	Nitrimidazine	15	15		30		
	30	=30;100%			=100%		
II	Ornidazole	89	49	6	140 (7)		4
	144	=138;95,8%			=97,2%		
	Métronidazole	74	54	5	128 (5)		5
	133	=128;96,2%			=96,2%		

I : cas cliniques non suivis après traitement

II: cas cliniques suivis à la 1ère ou 2ème menstruation après traitement.

Conclusions : compte tenu,du nombre de cas traités, selon chaque produit, et mis à part le placebo, on peut dire que dans l'ensemble les résultats sont excellents et comparables. L'Ornidazole semble donc être aussi actif que le Métronidazole.

CONCLUSION

L'avantage de l'Ornidazole dans le traitement de la Trichomonase ainsi démontré lors de cette étude, est de permettre un traitement de durée courte: traitement minute ou traitement d'un jour, à une posologie réduite : I,5g à 2,5 g , avec un pourcentage de guérison supérieur à 90%. Ce traitement semble aussi efficace et bien toléré que les plus récents dérivés nitroimidazolés.

Ce traitement est aussi efficace en courte durée que les traitements classiques de 5 à I0 jours. La tolérance est quelque peu inférieure, mais en fait, les seules réactions secondaires relevées sont minimes et n'entraînent qu'un inconfort passager tout-à-fait supportable, compatible avec les exigences des traitements modernes.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE 5

1_ CSOUKA G/W.
BRIT.J. VENER. DIS. 1965 39 258.

2_ EVANS B.A. CAMERALL R.D.
BRIT. J. VENER. DIS. 1971 4 140.

3 - KEIGHLEY E.E.
BRIT. J. VENER. DIS. 1971 I 207.

4 - LEAN T.H. VENGADASALAM
BRIT. J. VENER. DIS. 1973 49 69.

5 - MORTON R.E.
BRIT. J. VENER. DIS 1972 48 525.

6 - RODIN P. KING A. NICOL C.S. BARROCO J.
BRIT.J. VENER. DIS. 1960 36 147.

7 - WATT L. JENNISON R.F.
BRIT. MED. J. 1962 I 276.

8 - WISDOM A.R. DUNLOP E.M.C.
BRIT. J. VENER. DIS. 1965 41 90.

CONCLUSION

Sont d'abord rappelées les données parasitologiques, épidémiologiques et cliniques concernant la Trichomonase urogénitale.

Puis les thérapeutiques qu'on peut lui opposer en insistant sur les dérivés nitro-imidazolés , le Métronidazole étant pris comme référence.

Les propriétés pharmacologiques de l'Ornidazole (chloro-1 nitro-5 imidazolyl-3 propanolol-2) vis-à-vis de Trichomonas vaginalis ont été étudiées par les tests in vitro "d'inhibition au départ" et d'activité trichomonacide, et in vivo chez les rattes parasitées. L'activité comparable à celle du Métronidazole est facilitée in vivo par une meilleure diffusion tissulaire de l'Ornidazole.

Les études toxicologiques effectuées sur plusieurs espèces animales sont exposées de façon détaillée. Très favorables, elles ont permis les essais cliniques du produit.

Pour des raisons psychologiques et surtout épidémiologiques, nous nous sommes orientés vers des traitements brefs en un jour ou une prise qui paraissent être souhaités dans une conception moderne en vénérologie de préférence aux traitements classiques prolongés.

Huit essais thérapeutiques provenant d'études coopératives mondiales sont analysés, portant au total sur 1000 malades, selon des shémas posologiques différents, dont 455 étudiés en double insu par rapport au Métronidazole.

Traitement minute ou traitement d'un jour à posologie réduite de 1,50 g à 2,50 g donnent un pourcentage de guérison supérieur à 90 %, l'absence de traitement du ou des partenaires expliquant une partie des échecs.

Ce traitement est aussi efficace en courte durée que le traitement classique de 5 à 10 jours. La tolérance est un peu inférieure mais de minimes effets secondaires (nausées, vertiges) sont parfaitement compatibles avec les exigences des traitements modernes.

Vu le Président de Thèse
Pr. M. Gentilini

Vu le Doyen de la Faculté
Pr. P. Castaigne

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. Mallet